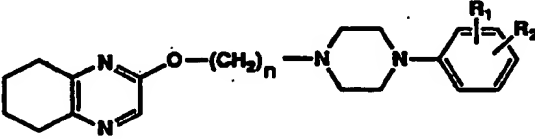


PCT

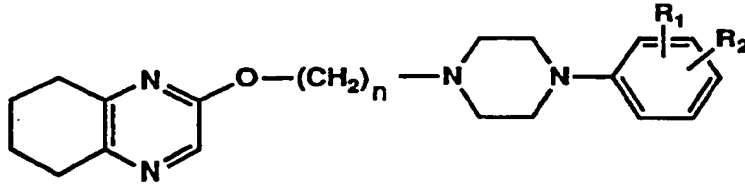
世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 241/44, A61K 31/495	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/11356  (43) 国際公開日 1994年5月26日 (26.05.94)
(21) 国際出願番号 POT/JP93/01590 (22) 国際出願日 1993年11月4日 (04. 11. 93)  (30) 優先権データ 特願平 4/308786 1992年11月18日 (18. 11. 92) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 渡辺秀之 (WATANABE, Hideyuki) [JP/JP] 〒410-23 静岡県田方郡大仁町三福839-1 Shizuoka, (JP) 八十昌夫 (YASO, Masao) [JP/JP] 〒410-23 静岡県田方郡大仁町田京848-1 Shizuoka, (JP) 望月大介 (MOCHIZUKI, Daisuke) [JP/JP] 〒410-21 静岡県田方郡蓼山町中俣277-3 Shizuoka, (JP)  (81) 指定国 CA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書		
(54) Title : 2-ALKOXYTETRAHYDROQUINOXALINE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND USE THEREOF (54) 発明の名称 2-アルコキシアテトラヒドロキノキサリン誘導体、その製法および用途  <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div>  (57) Abstract <p>A compound represented by general formula (1) or a nontoxic salt thereof, a process for producing the same, and a remedy for diseases related to the serotonergic neuron system containing the same as the active ingredient, wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, which may be the same or different from each other, represent each hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy or trifluoromethyl; and n represents an integer of 2 to 5. The compound (1) and nontoxic salts thereof show a strong affinity for serotonin 1A receptors and are useful as remedies for diseases related to the serotonergic neuron system, such as a motion sickness remedy, space sickness remedy, antiemetic, vertigo remedy, antidepressant, anxiolytic, and ameliorant for eating disorder.</p>		

(57) 要約

一般式 (1)



(1)

(式中、 $R_1$  および  $R_2$  は同一かまたは異なり、各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはトリフルオロメチル基を、 $n$  は 2 ~ 5 の整数を示す) で表される化合物またはその無毒性塩、それらの製造法およびそれらを有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤である。

本発明化合物 (1) およびその無毒性塩はセロトニン 1 A 受容体に対し強い親和性を示し、抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等のセロトニン神経系関連疾患治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国						

## 明 細 書

2-アルコキシテトラヒドロキノキサリン誘導体、  
その製法および用途

## 技術分野

本発明は、新規な2-アルコキシテトラヒドロキノキサリン誘導体、その製造法および抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等の医薬用途に関する。

## 背景技術

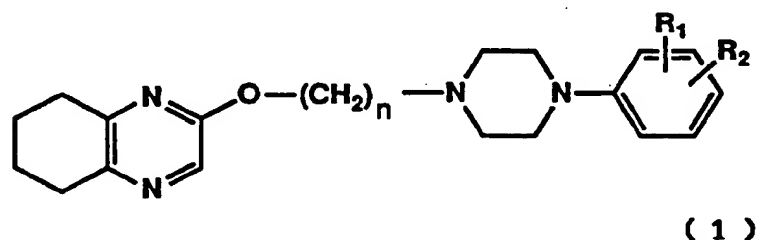
セロトニン1A受容体に親和性を有する化合物が、抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等として有用なことが知られており、これらの化合物について既に多くの報告がなされている〔日本臨床47巻、1989年増刊号、第1241-1248頁、J. P. Feighnev, W. F. Boyer, Psychopathology, 22, 21 (1989)、P. R. Saxena, C. M. Villalón, TiPS, 11, 95 (1990)、N. Matsuki, et al., Jpn. J. Pharmacol. Suppl., 58, 313 (1992)等〕。また、特開昭63-107968号公報には、2-[2-(4-置換フェニル-1-ピペラジニル)エトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン誘導体が開示され、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用、過酸化脂質生成抑制作用を有することが記載されているが、セロトニン神経系に関連する有用性については記載はない。

## 発明の開示

より優れたセロトニン神経系に関連する薬理作用を有する化合物を広く検索、見出し、これを提供することが望まれていた。

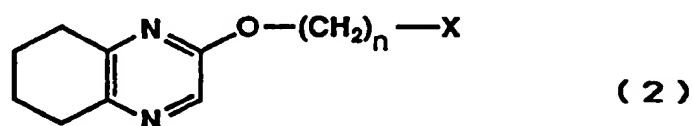
本発明者らは、かかる課題を解決することを目的とし、種々の化合物を合成し、それらの薬理作用について検討していたところ、下記式(1)で表される2-アルコキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン誘導体は文献未記載であり、優れたセロトニン1Aレセプター親和性および優れた薬理作用を有することを見出し、本発明を完成した。

従って、本発明の第1の目的は次の一般式(1)

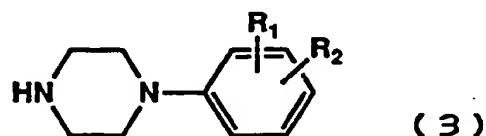


(式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は同一かまたは異なり、各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはトリフルオロメチル基を、n は2～5の整数を示す) で表される化合物またはその無毒性塩を提供するものである。

本発明の第2の目的は、不活性溶媒中、一般式(2)



(式中、Xはアルキル化のための反応性脱離基を示し、nは前記と同じ意味を示す) で表される化合物と一般式(3)



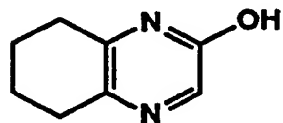
(式中、 $R_1$  および  $R_2$  は前記と同じ意味を示す) で表される化合物を反応させることを特徴とする前記一般式 (1) で表される化合物またはその無毒性塩の製造法を提供するものである。

また、本発明の第3の目的は、前記一般式 (1) で表される化合物またはその無毒性塩を有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤を提供するものである。

本発明化合物 (1) は、例えば不活性溶媒中、一般式 (2) で表される化合物と一般式 (3) で表される化合物を反応させることにより製造される。

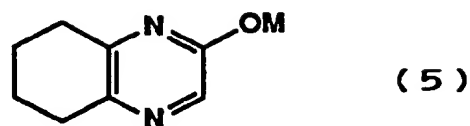
上記一般式 (2) における基 X はアルキル化のための反応性脱離基を示すが、脱離基とは、上記化合物 (3) との反応性を高め、脱離しうる基を意味し、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨ素原子のハロゲン原子や、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のアルキルまたはアリールスルホニルオキシ基等が例示される。

上記化合物 (2) は、文献未記載の新規化合物であって、例えば、式 (4)

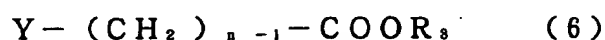


(4)

で表される化合物をメタノールなどのアルコール溶媒中、ナトリウムメトキシサイド等のアルカリ金属アルコキシサイドと反応せしめ、次いで、アルコールを減圧留去するか、又はテトラヒドロフランなどの有機溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属物と反応させることにより、一般式 (5)



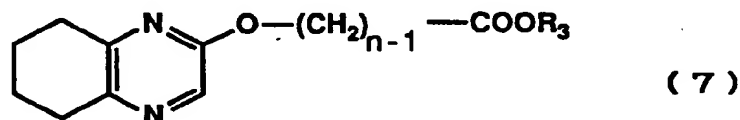
(式中、Mはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属原子を示す)で表される化合物を得、該化合物(5)に一般式(6)



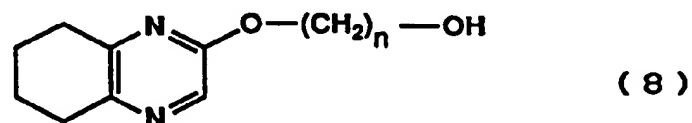
(式中、Yはハロゲン原子を、 $R_3$ は低級アルキル基を示し、nは前記と同じ意

4

味を示す)で表される化合物を不活性溶媒中にて反応せしめて一般式(7)



(式中、 $R_3$ およびnは前記と同じ意味を示す)で表される化合物を得、該化合物(7)を不活性溶媒中還元剤で還元して一般式(8)



(式中、nは前記と同じ意味を示す)で表される化合物を得、該化合物(8)の水酸基を不活性溶媒中チオニルクロライド等のハロゲン化剤又はメタンスルホニルクロライド等のスルホニル化剤と反応せしめて、脱離基Xに変換することにより得られる。

また、前記化合物(2)は前記化合物(4)を一般式(9)



(式中、Zはハロゲン原子を示し、Yおよびnは前記と同じ意味を示す)で

表される化合物と不活性溶媒中にて反応せしめることにより得ることもできる。

前記の化合物（７）および化合物（８）は文献未記載の新規化合物である。

上記の反応において使用される化合物（４）は公知の化合物であって、特開昭 63-107968 号公報に記載されている方法に準じて合成できる。

また化合物（６）および化合物（９）は公知の化合物であって、試薬カタログに掲載されている。

化合物（４）から化合物（５）を得る反応に用いられるアルカリ金属試薬としては、リチウムメトキサイド、ナトリウムメトキサイド、カリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムエトキサイド、カリウム-*t*-ブトキサイド、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属アルコキサイドまたは水素化アルカリ金属物等が挙げられる。

該アルカリ金属試薬の使用割合は化合物（４）と基本的に当量でよいが、通常はやや過剰に使用される。

化合物（４）から化合物（５）を得る反応に用いられる反応溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、*t*-ブタノールなどのアルコールが挙げられる。

上記の反応は、 $-10^{\circ}\text{C}$ から室温下で行えばよい。通常は $-5^{\circ}\sim 0^{\circ}$ で行われる。反応時間は 10 分間～1 時間で反応が終了する。溶媒量は適宜の量を選択すればよいが、化合物（４）の 5～100 倍の容量が例示される。

次に、得られた化合物（５）に化合物（６）を反応させるのであるが、この反応で使用される化合物（６）の例としては、プロモ酢酸メチルまたはエチルエステル、クロロ酢酸メチルまたはエチルエステル、3-プロモプロピオン酸メチルまたはエチルエステル、3-クロロプロピオン酸メチルまたはエチルエステル、4-プロモ酪酸メチルまたはエチルエステル、4-クロロ酪酸メチルまたはエチルエステル、5-プロモ吉草酸メチルまたはエチルエステル、5-クロロ吉草酸メチルまたはエチルエステル等が挙げられる。

上記反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であれば特に限定されないが、好ましい溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、*t*-ブチルアルコール等が挙げられる。不活性溶媒の使用量は適宜の量を選択すればよいが、化合物(6)の10~200倍の容量が例示される。化合物(6)の使用割合は化合物(5)と基本的には当量でよいが、通常はやや過剰に使用される。

上記反応は、室温から加熱条件下にて行えばよく、例えば50~120℃で行われる。反応時間は化合物(5)と化合物(6)の組合せや、反応温度等により適宜選択し、充分反応が進行したことを確認して終了すればよいが、通常、1時間~1日で反応が終了する。

次に、得られた化合物(7)を還元剤で還元して化合物(8)を得るのであるが、この還元反応において使用される還元剤としては、リチウムアルミニウムハイドライド等の水素化アルカリ金属物が挙げられる。

還元剤の使用割合は化合物(7)と基本的には当量でよいが、通常は1~5当量、特に好ましくは1~2当量用いるとよい。

上記還元反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であれば、特に限定されないが、好ましい溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。溶媒量は適宜の量を選択すればよいが、化合物(7)の10~200倍の容量が例示される。

上記の反応は、-20℃から室温条件下にて行えばよく、例えば-10℃~10℃で行われる。反応時間は反応温度などにより影響されるが、反応が充分進行したことを確認して終了すればよい。通常は1時間~1日で反応が終了する。次に、得られた化合物(8)を化合物(2)に変換するには、従来公知の方法を用いればよい。例えば、水酸基をハロゲン原子に変換するには、チオニルクロライド、五塩化リン等のハロゲン化剤でハロゲン化すればよい。



また、水酸基をメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基等のアルキルまたはアリールスルホニルオキシ基に変換するには、それぞれに対応するアルキルスルホニルクロライドまたはアリールスルホニルクロライド、例えばメタンスルホニルクロライド、*p*-トルエンスルホニルクロライド等を使用すればよい。

上記の変換反応は、不活性溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム等の溶媒中で行えばよく、ハロゲン化剤は、化合物(8)の1~1.2当量程度を使用すればよい。この変換反応は、室温またはそれより低い温度、例えば氷冷下の条件で、通常1時間~1日行えばよい、溶媒量は適宜の量を選択すればよいが、好ましくは化合物(8)の5~100倍の容量が例示される。

前記において、前記化合物(2)を得る別法として、前記化合物(4)と前記化合物(9)を反応させる方法を挙げた。この反応に使用される化合物(9)の例としては、1,2-ジブロモエタン、1,2-ジクロロエタン、1-ブロモ-2-クロロエタン、1,3-ジブロモプロパン、1,3-ジクロロプロパン、1-ブロモ-3-クロロプロパン、1,4-ジブロモブタン、1,4-ジクロロブタン、1-ブロモ-4-クロロブタン、1,5-ジブロモペンタン、1,5-ジクロロペンタン、1-ブロモ-5-クロロペンタン等のジハロゲン化アルカンが挙げられる。

化合物(4)と化合物(9)との反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であればよく、特に限定されないが、好ましい溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。不活性溶媒量は適宜の量を選択すればよいが、化合物(4)の10~200倍の容量が例示される。

また、上記反応においては、脱酸剤を存在させることが好ましい。この脱酸剤としては、無機または有機の塩基が挙げられ、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、重炭酸塩もしくは水素化物、またはトリエチルアミン、ピリジン、

1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー-7-エン (DBU) 等の第3級アミン等が挙げられる。

さらに、上記反応においては、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウムのような反応促進剤を添加してもよい。

化合物(4)と化合物(9)の使用割合は基本的には当量で反応せしめればよいが、通常は化合物(9)を1～5当量、特に好ましくは1. 2～2. 0当量用いられる。また、脱酸剤は、通常化合物(9)と当量を用いることが好ましい。

上記反応は、室温でも進行し得るが、通常は加熱条件下、例えば、溶媒還流条件下にて行うことが好ましい。反応時間は、化合物(4)と化合物(9)の組合せや反応温度等により影響されるが、反応が十分に進行したことを確認して終了すればよい。通常は1時間～数日で反応は完了する。

このようにして得られた化合物(2)に化合物(3)を反応させて本発明の目的化合物(1)を得るのであるが、この反応で使用される化合物(3)としては、一般式(3)におけるR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>基が同一かまたは異なり、各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはトリフルオロメチル基として定義される化合物である。上記で定義されるハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。低級アルキル基は分鎖を有してもよい炭素数1～4個のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル基等が挙げられる。低級アルコキシ基は分鎖を有していてもよい炭素数1～4個のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基等が挙げられる。

上記の化合物(3)は公知物質であり、その多くは市販されており、試薬カタログなどより入手可能である。また、公知の方法により合成することができる。化合物(2)と化合物(3)との反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であればよく、特に限定されないが、好

ましい溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。溶媒量は、適宜の量を選択すればよいが、化合物(2)の10~200倍の容量が例示される。

上記反応においては、脱酸剤を存在させることが好ましい。この脱酸剤としては無機または有機の塩基が挙げられ、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、重炭酸塩もしくは水素化物、またはトリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビスクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン(DBU)等の第3級アミン等が例示される。上記反応においては、化合物(2)と化合物(3)は基本的には当量反応せしめればよいが、通常は化合物(3)を1~5当量、特に好ましくは1.2~2.0当量用いられる。また、脱酸剤は、通常化合物(3)と当量を用いることが好ましい。

上記反応は、室温でも進行し得るが、通常は加熱条件下、例えば、溶媒還流条件下にて行うことが好ましい。反応時間は、化合物の組合せや反応温度等により適宜選択し、反応が十分に進行したことを薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等により確認して適宜終了すればよい。通常は1時間~数日で反応は完了する。

化合物(2)と化合物(3)との反応液から目的の化合物(1)を採取するには、反応液中の不溶物を濾去し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルなどのカラムクロマトグラフィーにより分離精製することにより行われる。

本発明の目的化合物(1)の製造に使用される化合物(2)およびその前駆化合物は、各々各反応物中から精製してもしなくてもよいが、精製する場合には、例えば、シリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィーなどの公知の精製法により精製することが好ましい。

本発明の目的化合物(1)の具体例としては、例えば、次の第1表に示す化合物を挙げることができる。

#### 第1表

化合物番号	n	式(1)	
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
522	2	H	2-OCH <sub>3</sub>
519	3	H	2-OCH <sub>3</sub>
302	4	H	2-OCH <sub>3</sub>
513	5	H	2-OCH <sub>3</sub>
494	4	H	H
303	4	H	2-F
304	4	H	3-CF <sub>3</sub>
305	4	H	3-CH <sub>3</sub>
495	4	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>

本発明化合物(1)は、必要に応じて、その医薬上許容される無毒性塩とすることができる。このような塩の例としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、リンゴ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などが挙げられる。

これらの塩を本発明化合物(1)から得るには、公知の遊離塩基から塩を得る方法によつて製造することができる。例えば、本発明化合物(1)に1当量以上の塩酸/メタノール溶液を加え、塩酸塩を析出させ、これを回収すればよい。塩が析出し難い場合には、これにジエチルエーテルなどの有機溶媒を加えてもよい。かくして得られた本発明化合物(1)およびその無毒性塩は、後記の通り、セロトニン1Aリセプターに高い親和性を有し、さらに動物実験によつて抗動揺病作用等のセロトニン神経系が関与する疾患に作

用することが確認されたので、セロトニン神経系関連疾患治療剤となしうるものであるが、このような治療剤を調製するには、本発明化合物（１）またはその無毒性塩と薬学的に許容される医薬担体とを組合せ、公知方法により製剤化すればよい。

本発明のセロトニン神経系関連疾患治療剤は、通常経口投与もしくは点滴を含む注射等の非経口投与すればよく、その投与量は、投与経路、被投与者の年齢、体重、症状等によつて異なるが、一般には成人１日当り、化合物（１）として $0.1\text{mg} \sim 200\text{mg}/\text{kg}$ 程度である。

上記製剤化のための剤型としては、注射剤、錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが挙げられるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた薬学的に許容される各種医薬担体等を用いることができる。例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの経口用製剤の調製に当たっては、澱粉、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類などの賦形剤、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどの結合剤、澱粉、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80 などの界面活性剤、タルク、ロウ、水素添加食物油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどの滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤等を用いることができる。

また、本発明の薬剤は、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても使用することができる。

非経口剤を調製するには、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどを用いることができる。さらに必要に応じ、殺菌剤、防腐剤、安

定剤、等張化剤、無痛化剤などを加えてもよい。

#### 発明の効果

次に、本発明化合物（１）およびその無毒性塩について、その薬理作用を検討した結果を示す。

試験する本発明化合物（１）は実施例記載の化合物番号で表示し、その塩酸塩の形で使用した。

#### 1. セロトニン１Ａ（５HT１Ａ）レセプターに対する親和性

##### （１）実験方法

##### （Ａ）ラット海馬膜画分の調製

SD系雄性ラット（７週令、チャールス・リバー）を断頭後、すばやく脳を取り出し、これに氷冷下50mMトリス・塩酸緩衝液（pH7.4）を加えて懸濁し、ホモジネートした。このホモジネートを遠心分離（48000g、15分）し、その沈渣を上記緩衝液で再懸濁した。内在性のセロニトンを分解するために、懸濁液を30℃で20分間保温した後、遠心分離（48000g、15分）し、その沈渣を海馬膜画分とした。

##### （Ｂ）<sup>3</sup>H-8-ヒドロキシジブロピルアミノテトラリン（<sup>3</sup>H-8-OH-DPAT）結合能の測定方法

上記で調製したラット海馬膜画分（約100～200μg蛋白量）と<sup>3</sup>H-8-OH-DPAT（ニューイングランド・ニュークレア社。NEN）（最終濃度0.5nM）およびパージリン（pargyline、シグマ社製）（最終濃度10μM）を30℃で30分間反応させた後、反応液をワットマンGF/Cフィルターで吸引濾過することにより反応を停止させ、フィルターにて吸着した放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、得られた測定値を総結合量（TB）とした。上記組成にセロトニン（最終濃度10μM）を加えて同様に反応させたものの測定値を非特異的結合量（NB）とした。セロトニンの代わりに適宜の濃度の各化合物の検体を加えて反応させ、測定値（DTB）を得た。

(C)  $K_i$  値計算法

ある一定濃度における検体の結合阻害率を次の計算式で算出した。

$$\text{結合阻害率 (\%)} = 100 - (DTB - NB) \div (TB - NB) \times 100$$

各検体毎に適宜の濃度（高濃度から低濃度まで）における結合阻害率を求め、横軸に濃度の対数値、縦軸に結合阻害率をプロットし、非線型最小二乗法にて曲線を引き、各検体の  $IC_{50}$  値（50%結合阻害する濃度）を求めた。

$K_i$  値は次の計算式で算出した。

$$K_i = IC_{50} \div (1 + [L] / K_d)$$

[L] ; 実験に用いた放射性リガンド濃度 (0.2 nM)

$K_d$  ; 放射性リガンドのレセプターに対する親和性を表す濃度 (0.7174 nM)

$IC_{50}$  ; レセプターと放射性リガンドとの結合を50%阻害する薬物濃度

## (2) 測定結果

セロトニン1A (5HT1A) レセプターに対する  $K_i$  値を測定した結果は第2表の通りである。

第2表

被験化合物 (塩酸塩)	5HT 1A $K_i$ (nM)
522	1.4
519	5.4
302	0.8
513	1.2
494	2.8
303	4.3
304	4.5

(第2表に続く)

3 0 5	5 . 1
4 9 5	2 1

## 2. 抗動揺病作用

## (1) 測定方法

実験動物としてスunksを使用した。スunksはトガリネズミ科の小型動物であり、動揺病や嘔吐を起こす動物として知られている〔生体の科学41, 538(1990)〕。スunksに単純な加速度刺激を加えると、人での乗り物酔いに相当する症状(動揺病)を呈し最終的に嘔吐を引き起こす。動揺病の発生原因としては、視覚と平衡感覚などの情報間に異常が起きたり、過去に記憶されていない刺激を感じたときに生じるといわれており、内耳一前庭核経路の障害および脳の高次機能が関与していると考えられている。従って、薬物によりこの嘔吐を抑えることができれば、抗動揺病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤等として有用である。

スunksに被験化合物を腹腔内投与し、その30分後に振幅4cm・頻度1Hzの加速度刺激を与え嘔吐の発現有無を10分間観察した。

## (2) 測定結果

スunks動揺病嘔吐に対する作用を測定した結果は第3表の通りである。本発明化合物は化合物番号で示す。

第3表

被験化合物	投与量	嘔吐するまでの時間	例数
生理食塩水		1分35秒±8秒	46
303(塩酸塩)	1mg/kg	嘔吐せず	4



(第3表に続く)

304 (塩酸塩)	1 mg / kg	嘔吐せず	4
305 (塩酸塩)	3 mg / kg	嘔吐せず	4

以上の測定結果によれば、生理食塩水投与群は100%動揺病を呈し、刺激開始後2分以内に嘔吐を引き起こした。ところが、予め本発明化合物(1)塩酸塩を投与すると、嘔吐の発現は完全に阻止され、これらの化合物は抗動揺病剤、制吐剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等として有用である。

尚、本発明化合物(1)塩酸塩のいずれの化合物もマウス3匹に50 mg / kg腹腔内投与で死亡例を認めず、安全性の高いことが確認された。

上記の結果の通り、本発明の化合物(1)(塩酸塩)は、セロトニン1Aレセプターに対し強い親和性を示し、抗動揺剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等のセロトニン神経系関連疾患治療剤として有用である。

#### 実施例

次に、本発明の目的化合物(1)およびその塩酸塩、その製造の例とその中間体に関し、実施例および参考例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

尚、各参考例および各実施例で得られた目的化合物の物性、即ち核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析の結果は後記の第4表および第5表に記載する。

#### 参考例 1

2-ハイドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノキサリン

グリシンアミド塩酸塩 11.05 g (0.1 M) をメタノール 200 ml に溶解し、これに-30℃以下に冷却下シクロヘキサン-1, 2-ジオン 13.44 g (0.12 M) のメタノール (30 ml) 溶液を加えた後、12.5 N-NaOH水溶液 20 ml を滴下した。滴下後、-30℃以下で30分、更に室温で3時間攪拌した。反応液に濃塩酸 25 ml を加え、10分間攪拌した後、重曹 15 g を加えた。反応混合物を減圧下で溶媒を留去した後、

## 16

残渣に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をアセトンより再結晶して表題の化合物を得た。収量9.36g (収率62.4%)

## 参考例 2

2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラ  
ハイドロキノキサリン

2-ハイドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラハイドロキノキサリン1.5g (10mM) をメタノール30mlに溶解し、1規定ナトリウムメトキシドのメタノール溶液10mlを加え、減圧にて溶媒を留去し、ナトリウム塩とした。これをN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)30mlに溶解し、4-ブromo酪酸エチルエステル1.95g (10mM)を加え、100℃にて一夜加熱攪拌した。反応後、減圧にて溶媒を留去し、残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出(2回)した。クロロホルム層を芒硝にて乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(和光純薬製、C-200、40g、トルエン:酢酸エチル=10:1)を行って表題の化合物を得た。収量1.59g (収率60.3%)

## 参考例 3

2-(4-ハイドロキシブトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラハイドロ  
キノキサリン

2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラハ  
イドロキノキサリン1.84g (7.0mM) をテトラヒドロフラン(THF)10mlに溶解し、氷冷した。これを水素化リチウムアルミニウム319mg (8.4mM) のTHF15ml懸濁液に氷冷下少しづつ滴下し、同温度で2時間攪拌した後、2N-HClを加えpHを酸性にした。析出した沈澱物を濾過し、水洗した。濾液をクロロホルムにて抽出し(2回)、有機層を合わせ芒硝にて乾燥した後、減圧にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(和光純薬製、C-200、50g、クロロホル

17

ム：メタノール＝200：1）を行って表題の化合物を得た。収量1.55 g（収率100%）

参考例 4

2-（4-メタンスルホニルオキシブトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

2-（4-ヒドロキシブトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン1.55 g（6.98 mM）を塩化メチレン30 mlに溶解し氷冷した。これにトリエチルアミン1.17 ml（8.4 mM）を加え、メタンスルホニルクロリド0.59 ml（7.7 mM）を滴下した後、同温度で2.5時間攪拌した。反応液にクロロホルム20 mlを加え、有機層を希炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせ芒硝にて乾燥した後、減圧にて溶媒を留去し表題の化合物を得た。収量1.92 g（収率91.7%）

参考例 5

2-（4-クロロブトキシ）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン300 mg（2 mM）をDMF 5 mlに溶解し、これに1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン（DBU）360  $\mu$ l（2.4 mM）、1-ブロモ-4-クロロブタン277  $\mu$ l（2.4 mM）を加え、60℃にて22時間加熱攪拌した。反応後、減圧にてDMFを留去し、残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク製、Art 7734、20 g、クロロホルム）にて精製して表題の化合物を得た。収量263 mg（収率54.7%）

参考例 6

2-エトキシカルボニルメトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

## ノキサリン

参考例 2 において、4-ブロモ酪酸エチルエステルの代わりにブロモ酢酸エチルエステル 1.67 g (10 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 4.04 g (収率 86%)

## 参考例 7

2-(2-ハイドロキシエトキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

参考例 3 において、2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリンの代わりに、2-エトキシカルボニルメトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン 1.65 g (7 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 0.95 g (収率 70%)

## 参考例 8

2-(3-クロロプロポキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

2-ハイドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン 1.5 g (10 mM) をアセトニトリル 40 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 2.76 g (20 mM)、1-ブロモ-3-クロロプロパン 1.19 ml (20 mM) を加えて、2 時間加熱還流した。不溶物を濾去し濾液を得、減圧にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク製、Art 7734、42 g、クロロホルム) にて精製し表題の化合物を得た。収量 1.47 g (収率 67%)

## 参考例 9

2-(5-クロロペントキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

参考例 8 において、1-ブロモ-3-クロロプロパンの代わりに 1-ブロモ-5-クロロペンタン 1.58 ml (12 mM) を用いて同様の反応を行

い、表題の化合物を得た。収量2.46g (収率97%)

#### 実施例 1

2-[4-{4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル}ブトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物302〕

2-(4-メタンスルホニルオキシブトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン300mg (1mM)をアセトニトリル10mlに溶解し、炭酸カリウム208mg (1.5mM)、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン231mg (1.2mM)を加え、15時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク製、Art 7734、20g、クロロホルム：メタノール=200：1)にて精製して表題の化合物を得た。収量389mg (収率98.2%)

得られた化合物を8.9N塩酸/メタノールに溶解し、これにジエチルエーテルを加えて結晶化させ、濾取して塩酸塩を得た。

#### 実施例 2

2-[4-{4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル}ブトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物303〕

実施例1において、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン塩酸塩260mg (1.2mM)を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量208mg (収率54.2%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

#### 実施例 3

2-[4-{4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル}ブトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン〔化

## 合物 304]

実施例 1 において、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに 1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン 276 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 401 mg (収率 92.4%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

## 実施例 4

2-[4-{4-(3-メチルフェニル)-1-ピペラジニル}ブトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 305]

実施例 1 において、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに 1-(3-メチルフェニル)ピペラジン 2 塩酸塩 299 mg (1.2 mM) を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量 188 mg (収率 49.5%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

## 実施例 5

2-[4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)ブトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン [化合物 494]

2-(4-クロロブトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン 241 mg (1 mM) をアセトニトリル 10 ml に溶解し、これに炭酸カリウム 208 mg (1.5 mM)、1-フェニルピペラジン 195 mg (1.2 mM) およびヨウ化ナトリウム 149 mg (1 mM) を加え、23 時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク製、Art 7734、20 g、クロロホルム：メタノール = 100 : 1) にて精製し、表題の化合物を得た。収量 228 mg (収率 61%)

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

## 実施例 6

## 21

2-[4-{4-(2,3-キシリル)-1-ピペラジニル}ブトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物495〕

実施例5において、1-フェニルピペラジンの代わりに1-(2,3-キシリル)ピペラジン塩酸塩272mg(1.2mM)を用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量264mg(収率67%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

## 実施例 7

2-[2-{4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル}エトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン〔化合物522〕

2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン291mg(1.5mM)を塩化メチレン15mlに溶解し、これにトリエチルアミン0.25ml(1.8mM)を加え氷冷下メタンスルホンクロライド0.13ml(1.65mM)を滴下した後、室温で2.5時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、有機層を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、水層を更にクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮して2-(2-メタンスルホンオキシエトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン408mgを得た。これをアセトニトリル10mlに溶解し、炭酸カリウム0.31g(2.25mM)、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン346mg(1.8mM)を加え24時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク製、Art 7734、20g、クロロホルム：メタノール=100：1)にて精製し、表題の化合物を得た。収量532mg(収率96%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

## 実施例 8

## 2 2

2 - { 3 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ピペラジニル } プロポキシ } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン [ 化合物 5 1 9 ]

2 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン 2 2 7 m g ( 1 m M ) をアセトニトリル 1 0 m l に溶解し、これに炭酸カリウム 2 0 8 m g ( 1 . 5 m M ) 、 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジン 2 3 1 m g ( 1 . 2 m M ) およびヨウ化ナトリウム 1 4 9 m g ( 1 m M ) を加え、2 6 時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( メルク製、A r t 7 7 3 4 、 2 0 g 、クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 1 ) にて精製し、表題の化合物を得た。収量 5 3 m g ( 収率 1 4 % )

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

## 実施例 9

2 - { 5 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ピペラジニル } ペントキシ } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン [ 化合物 5 1 3 ]

2 - ( 5 - クロロペントキシ ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノキサリン 2 5 5 m g ( 1 m M ) をアセトニトリル 1 0 m l に溶解し、これに炭酸カリウム 2 0 8 m g ( 1 . 5 m M ) 、 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジン 2 3 1 m g ( 1 . 2 m M ) およびヨウ化ナトリウム 1 4 9 m g ( 1 m M ) を加え、2 5 時間加熱還流した。不溶物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して濾液を得た後、減圧にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( メルク製、A r t 7 7 3 4 、 2 0 g クロロホルム : メタノール = 1 0 0 : 1 ) にて精製し、表題の化合物を得た。収量 2 5 8 m g ( 収率 6 3 % )

実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。



第4表

参考例 番号	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , TMS) $\delta$ : (J: Hz)	MASS (FAB)
1	1.7~1.9 (4H, m)、2.6~2.8 (4H, m)、8.04 (1H, s)	151 ( $\text{MH}^+$ )
2	1.26 (3H, t, $J=7.1$ )、1.8~2.0 (4H, m)、2.0~2.2 (2H, m)、2.49 (2H, t, $J=7.4$ )、2.7~3.0 (4H, m)、4.14 (2H, q, $J=7.1$ )、4.31 (2H, t, $J=6.3$ )、7.95 (1H, s)	265 ( $\text{MH}^+$ ) 151
3	1.6~2.0 (8H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.6~3.8 (2H, m)、4.32 (2H, t, $J=6.3$ )、7.96 (1H, s)	223 ( $\text{MH}^+$ ) 151
4	1.8~2.0 (8H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.02 (3H, s)、4.2~4.4 (4H, m)、7.95 (1H, s)	301 ( $\text{MH}^+$ ) 151
5	1.8~2.0 (8H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.62 (2H, t, $J=6.3$ )	243 241

(第4表に続く)

	、4.31 (2H, t, J=5.9)、7.95 (1H, s)	(MH <sup>+</sup> )
6	1.34 (3H, t, J=7.3)、1.8~2 .0 (4H, m)、2.8~3.0 (4H, m) 、4.30 (2H, q, J=7.3)、4.92 (2H, s)、8.16 (1H, s)	237 (MH <sup>+</sup> )
7	1.8~2.0 (4H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.22 (1H, t, J=5.8) 、3.9~4.1 (2H, m)、4.4~4.5 (2H, m)、8.04 (1H, s)	195 (MH <sup>+</sup> )
8	1.8~2.0 (4H, m)、2.15~2.3 (2H, m)、2.75~2.95 (4H, m) 、3.72 (2H, t, J=6.3)、4.43 (2H, t, J=5.9)、7.97 (1H, s) )	229 227 (MH <sup>+</sup> )
9	1.55~1.7 (2H, m)、1.75~1. 95 (8H, m)、2.75~2.95 (4H, m)、3.56 (2H, t, J=6.6)、4. 28 (2H, t, J=6.3)、7.95 (1H, , s)	257 255 (MH <sup>+</sup> )

第5表

化合物 番号	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , TMS) $\delta$ : (J:Hz)	MASS (FAB)
302	1.6~2.0 (8H, m)、2.47 (2H, t, J=7.4)、2.6~2.7 (4H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.0~3.2 (4H, m)、3.86 (3H, s)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.8~7.1 (4H, m)、7.95 (1H, s)	397 ( $\text{MH}^+$ )
303	1.6~2.0 (8H, m)、2.47 (2H, t, J=7.4)、2.5~2.7 (4H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.0~3.2 (4H, m)、4.30 (2H, t, J=6.3)、6.8~7.1 (4H, m)、7.96 (1H, s)	385 ( $\text{MH}^+$ ) 235
304	1.6~2.0 (8H, m)、2.47 (2H, t, J=7.4)、2.5~2.7 (4H, m)、2.7~2.9 (4H, m)、3.1~3.3 (4H, m)、4.30 (2H, t, J=6.3)、7.0~7.2 (3H, m)、7.2~7.4 (1H, m)、7.96 (1H, s)	435 ( $\text{MH}^+$ ) 285

(第5表に続く)

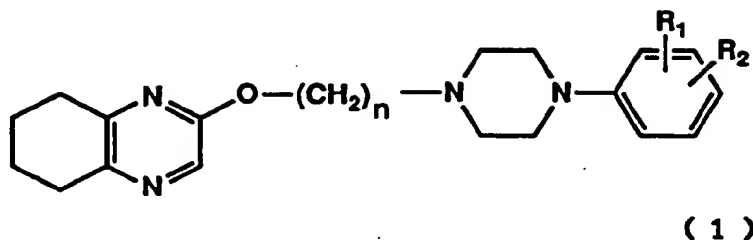
305	1. 6~2. 0 (8H, m)、2. 31 (3H, s)、2. 46 (2H, t, J=7. 4)、2. 5~2. 7 (4H, m)、2. 7~2. 9 (4H, m)、3. 1~3. 3 (4H, m)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 6~6. 8 (3H, m)、7. 1~7. 2 (1H, m)、7. 95 (1H, s)	381 (MH <sup>+</sup> ) 231
494	1. 65~1. 8 (4H, m)、1. 85~1. 9 (4H, m)、2. 46 (2H, t, J=7. 4)、2. 61 (4H, t, J=5. 0)、2. 7~2. 9 (4H, m)、3. 21 (4H, t, J=5. 0)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 8~6. 9 (1H, m)、6. 93 (2H, d, J=7. 9)、7. 26 (2H, t, J=7. 9)、7. 96 (1H, s)	367 (MH <sup>+</sup> )
495	1. 65~1. 8 (4H, m)、1. 8~1. 95 (4H, m)、2. 22 (3H, s)、2. 26 (3H, s)、2. 48 (2H, t, J=7. 4)、2. 62 (4H, br. s)、2. 7~2. 9 (4H, m)、2. 91 (4H, t, J=5. 0)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 89 (1H, d, J=6. 9)、6. 92 (1H, d, J=7. 3)、7. 0~7. 1 (1H,	395 (MH <sup>+</sup> )

(第5表に続く)

	m)、7.96 (1H, s)	
522	1.75~1.9 (4H, m)、2.65~2.85 (10H, m)、3.08 (4H, br. s)、3.86 (3H, s)、4.13 (2H, t, J=7.1)、6.8~7.05 (4H, m)、8.03 (1H, s)	369 (MH <sup>+</sup> )
519	1.85~1.9 (4H, m)、1.95~2.05 (2H, m)、2.59 (2H, t, J=7.4)、2.69 (4H, br. s)、2.7~2.9 (4H, m)、3.11 (4H, br. s)、3.87 (3H, s)、4.35 (2H, t, J=6.4)、6.85~7.0 (4H, m)、7.96 (1H, s)	383 (MH <sup>+</sup> )
513	1.45~1.6 (4H, m)、1.75~1.9 (6H, m)、2.44 (2H, t, J=7.6)、2.66 (4H, br. s)、2.7~2.9 (4H, m)、3.11 (4H, br. s)、3.86 (3H, s)、4.27 (2H, t, J=6.6)、6.80~7.05 (3H, m)、7.95 (1H, s)	411 (MH <sup>+</sup> )

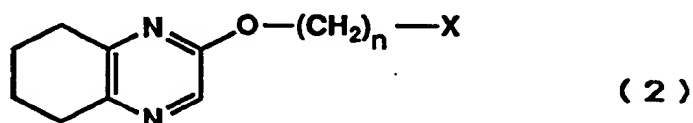
## 請求の範囲

## 1. 一般式(1)

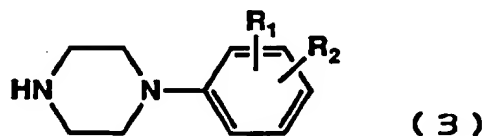


(式中、 $R_1$  および  $R_2$  は同一かまたは異なり、各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはトリフルオロメチル基を、 $n$  は2～5の整数を示す) で表される化合物またはその無毒性塩。

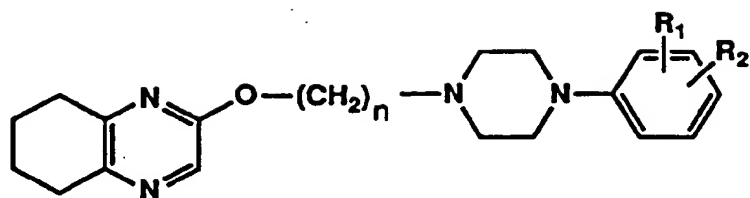
## 2. 不活性溶媒中、一般式(2)



(式中、 $X$  はアルキル化のための反応性脱離基を示し、 $n$  は前記と同じ意味を示す) で表される化合物と一般式(3)



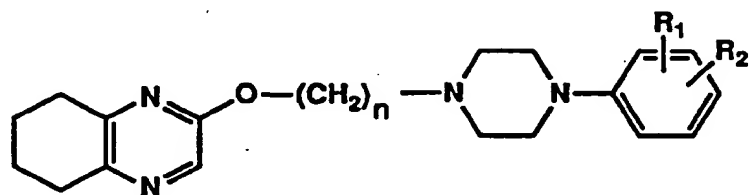
(式中、 $R_1$  および  $R_2$  は前記と同じ意味を示す) で表される化合物を反応させることを特徴とする一般式(1)



( 1 )

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $n$  は前記と同じ意味を示す) で表される化合物またはその無毒性塩の製造法。

3. 一般式 (1)



( 1 )

(式中、 $R_1$  および  $R_2$  は同一かまたは異なり、各々水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはトリフルオロメチル基を、 $n$  は 2 ~ 5 の整数を示す) で表される化合物またはその無毒性塩を有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01590

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D241/44, A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07D241/44, A61K31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 63-107968 (Toyo Jozo Co., Ltd.), May 12, 1988 (12. 05. 88), Claim & EP, A, 252670	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 24, 1994 (24. 01. 93)

Date of mailing of the international search report

February 15, 1994 (15. 02. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>5</sup> C07D241/44, A61K31/495		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>5</sup> C07D241/44, A61K31/495		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 63-107968 (東洋製薬株式会社), 12. 5月. 1988 (12. 05. 88), 特許請求の範囲 & EP, A, 252670	1-3
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
24. 01. 93	15. 02. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内 藤 伸 一 ⑤	4 C 8 6 1 5
	電話番号 03-3581-1101 内線	3 4 5 2